ITEM 039 : ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

AMP = « ensemble des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception *in vitro*, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryon et l'insémination artificielle » (loi de bioéthique).
- Encadrée par la **loi de bioéthique de 1994 (**révisée en août 2004 puis le 07 juillet 2011**) et par des règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP (arrêté du 30 juin 2017)** : réalisée dans des centres agréés d'AMP pour des couples hétérosexuels infertiles (après bilan complet) ou (depuis 2021) pour des couples de femmes ou une femme seule non-mariée, vivant(e)s et en âge de procréer, après consentement préalable (consentement écrit obligatoire).
- Ces techniques ont pour but de « remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité ».
- **Préservation de la fertilité** : « pratiques cliniques ou biologiques permettant à toute personne dont la fertilité risque d'être prématurément altérée (notamment++ par une prise en charge médicale) de bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou tissus germinaux, pour la réalisation ultérieure d'une AMP ou la préservation/restauration de sa fertilité ».
➞ Depuis 2021, possible congélation de gamète pour préservation de la fertilité **en l'absence d'indication médicale.**
- Le caractère pathologique de l'infertilité doit avoir été médicalement diagnostiqué.
- **Critères d'âge** : . Prélèvement de gamètes pour FIV/ICSI jusqu'à **43 ans** (femme)/**60 ans** (conjoint/conjointe).
. IIU, utilisation de gamètes/tissus germinaux jusqu'à **45 ans** (femme qui porte l'enfant)/**60 ans** (conjoint(e)).
. Conservation de gamète hors indication médicale : **29-37 ans** (femmes), **29-45 ans** (homme).
- Obstacle à AMP : décès d'un membre du couple, dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou cessation de la communauté de vie, révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme.
- L'induction simple de l'ovulation avec rapports sexuels programmés n'est pas au sens strict une technique d'AMP.
- Possible AMP en contexte de risque viral (VIH, VHB, VHC) en centre agréé.

EPIDÉMIO		1 couple sur 4-6 consulte pour infertilité. 2021 : 48 000 tentatives d'IIU, 62 000 ponctions d'ovocytes pour FIV +/- ICSI, 28 000 naissances après AMP (**soit 3,6 % des naissances en France**).
INDICATIONS		- **Pathologies de la reproduction** (y compris infertilité idiopathique après bilan). - Risque de transmission d'une pathologie génétique grave (pour **DPI**). - Risque de transmission de pathologie virale (éviter la transmission au sein du couple : **VIH**…) - Projet parental d'un **couple de femmes ou de femme non-mariée.** - Préservation de la **fertilité** (indications médicales ou non).
BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE	Bilan médical	- **Examen clinique complet** des 2 membres du couple. - **Explorations d'infertilité** : cycle/statut ovarien, exploration utérine/utéro-tubaire, spermogramme/ spermoculture & test de migration de survie des SPZ (choix de la technique d'AMP) +/- écho testiculaire. - **Statut sérologique** datant de < 3 mois : **VIH 1 et 2, hépatite B, hépatite C, syphilis.** ➞ En cas de risque viral, la prise en charge en AMP est pluridisciplinaire, en centre spécialisé. - **Exploration préconceptionnelle** : absence de FDR/CI obstétricale : vérification rubéole, séro toxoplasmose, exploration métabolique +/- TSH, **prélèvement vaginal (< 6 mois).** - **Consultation psychiatrique** ou **psychologique obligatoire** : éliminer une CI psycho-social au don. - Si délai > 12 mois entre le bilan et l'AMP : refaire le bilan.
	Conditions légales	- PEC à 100 % après demande d'entente préalable pour chacune des techniques envisagées. - **Consentements écrits signés** auprès des cliniciens et des biologistes. - **Consentement écrit signé** auprès du Tribunal de Grande Instance pour le don de gamète ou pour l'accueil d'embryons. - Prise en charge de l'exploration médicale de la fertilité & des TTT prescrits. - 6 tentatives d'insémination remboursée. - 4 tentatives de FIV ou ICSI remboursée. - Échec = aucune naissance/Réussite = naissance (et non grossesse). - Si réussite : « compteur des tentatives remis à zéro ». ➞ Il est nécessaire d'utiliser tous les embryons congelés avant toute nouvelle tentative. ➞ Embryon congelé : couple contacté tous les ans pour confirmer le maintien du projet parental. **Don de gamètes** : volontariat, gratuité, anonymat. Depuis 2021, les enfants issus d'un don peuvent demander les données (identifiantes ou non) du donneur à leur majorité. ➞ Donneur/euse : peut être en couple/célibataire, pas de nécessité d'avoir des enfants préalablement. ➞ Max 10 enfants obtenus d'un même donneur/donneuse.

<table>
<tr><td rowspan="5">INSÉMINATION INTRA-UTÉRINE (IIU)</td><td colspan="3">= Insémination d'une préparation de sperme capacité (du conjoint = IAC ou de donneur = IAD) dans le tractus génital féminin (intra-cervicale ou intra-utérin) au moment le +opportun.
- Favorise la rencontre spermatozoïde-ovocyte dans les voies génitales féminines : contourne l'obstacle cervical et synchronise les spermatozoïdes mobiles à proximité du site de fécondation.
- Nécessite des trompes utérines perméables et un nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles (sperme frais/congelé).
- A remplacé l'insémination intra-cervicale (même en cas de don de sperme sans anomalie de glaire cervicale).</td></tr>
<tr><td>Indications</td><td colspan="2">- Infertilité d'origine cervicale (test post-coïtal négatif) : absence de glaire, atcd de conisation haute…
- Altération modérée du sperme : nécessite > 1 million de spermatozoïdes mobiles, correction par un test de migration-survie.
- Infertilités masculines éjaculatoires, autres troubles sexuels balistiques.
- Infertilité inexpliquée : . Après échec d'induction simple de l'ovulation.
. En 1re intention après bilan complet si infertilité ≥ 2 ans.
- IAC avec spz congelés si SPZ conservés (notamment avant TTT gonadotoxique avec persistance d'altération du spermogramme à 2 ans après la fin du TTT), risque viral chez l'homme (VHB/VHC/VIH).
- Insémination avec sperme de donneur (IAD) : si conjoint atteint d'azoospermie, si échecs répétés d'ICSI, si maladie génétique grave inaccessible au Dg anténatal, si couple de femme/femme seule.</td></tr>
<tr><td>Réalisation</td><td colspan="2">+/- TTT inducteur de l'ovulation par gonadotrophine sous-cutanée (FSH ou FSH+LH) avec monitorage folliculaire (œstradiolémie, LH, écho) : développement d'1-3 follicules (maturité follicule : 16-20 mm).
- Déclenchement de l'ovulation dès 1 ou 2 follicules de taille optimale à l'écho : injection d'hCG.
- Recueil du sperme le jour du déclenchement (ou congelé) et préparation en laboratoire (agrément spécifique AMP) : capacitation et sélection des plus mobiles.
- Insémination intra-utérine du sperme préparé 36 h après déclenchement avec un cathéter souple.</td></tr>
<tr><td>Résultats</td><td colspan="2">Taux de grossesse/cycle = 10 % à 15 % avec sperme du conjoint, 17 % avec sperme de donneur.</td></tr>
<tr><td>Complication</td><td colspan="2">- Échec : après 4-6 cycles - envisager une fécondation in vitro.
- Grossesse multiple (risque inférieur à la FIV).</td></tr>
<tr><td></td><td>Don de sperme
(IAD)</td><td colspan="2">= Géré par les CECOS (centre d'étude et conservation des œufs et du sperme humain).
- Don volontaire, anonyme et gratuit, possible si : homme majeur < 45 ans, en bonne santé, après évaluation sanitaire (dépistage IST), caryotype normal, consentement signé.
- Pour bénéficier du don : consultation des médecins de la reproduction, évaluation psychologique et consentement signé auprès du Juge du Tribunal de Grande Instance.
Depuis 2011 : plus de nécessité d'avoir déjà procréé, extension de l'utilisation de sperme de donneur de 5 à 10 enfants.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">FÉCONDATION IN VITRO SIMPLE</td><td colspan="3">= Fécondation en labo par mise en contact simple des gamètes in vitro pendant 24 h et transfert dans l'utérus maternel.
- Reproduit la fécondation et les 1res divisions de l'embryon en laboratoire.
Possible avec don d'ovocyte, de sperme ou double don de gamète (depuis la Loi de Bioéthique 2021).</td></tr>
<tr><td>Indications</td><td colspan="2">- Infertilité féminine : . D'origine tubaire : obstruction bilatérale/absence de trompes.
. Endométriose.
- Infertilité masculine par anomalie sévère du sperme (oligo-asthéno-tératospermie) : après préparation du sperme en laboratoire pour sélectionner les spermatozoïdes (test de migration-survie).
- Troubles ovulations : après échec de stimulation ovarienne et/ou insémination intra-utérine.
- Infertilités idiopathiques : absence de grossesse en 18 mois, bilan normal avec coelio explo normale.</td></tr>
<tr><td>Réalisation</td><td>1</td><td>= (Hyper)stimulation ovarienne contrôlée pour le recueil d'une dizaine d'ovocytes matures :
- Blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire : agonistes ou antagonistes de la GnRH (évite une ovulation prématurée spontanée).
- Injection sous-cutanée de fortes doses de gonadotrophine (FSH ± LH).
- Monitorage de l'ovulation par écho pelvienne (croissance folliculaire & épaisseur endomètre) + bilan hormonal (E2, LH, progestérone).
- Déclenchement médicamenteux de l'ovulation (injection d'hCG ou agoniste de la GnRH) : dès apparition de plusieurs follicules matures : taille 16 à 20 mm (passage en métaphase II).
- Ponction des follicules par voie vaginale échoguidée 36 h après le déclenchement de l'ovulation au bloc opératoire sous AG ou AL, au bloc (liquide folliculaire examiné au labo).
- Examen des ovocytes à la loupe : cohorte hétérogène (15-20 % immatures = non-utilisables).
- Vitrification ovocytaire (congélation ultra-rapide des ovocytes à -196° dans l'azote liquide) en cas de don d'ovocyte, d'autoconservation ou pour une tentative ultérieure de FIV.
- <u>Maturation à réaliser in vitro</u> (prélèvement de follicules non-matures) si CI à la stimulation :
. Le risque de sd d'hyperstimulation est important : SOPK.
. Cancer hormono-dépendant.
. Traitement à instaurer rapidement.</td></tr>
</table>

		2	- **Sperme recueilli** le jour de la ponction et **préparé** pour sélectionner les SPZ les plus mobiles (possible SPZ congelés, récupération de SPZ dans les urines vésicales si éjaculation rétrograde…) - **FIV** : mise en présence de chaque ovocyte avec 100 000 SPZ préparés, embryons mis en culture. - 20 à 24 h après : repérage de **zygotes** obtenus (2 pronucléi) et d'éventuelles anomalies (élimination si 3 pronucléi = zygote triploïde). - 40 à 48 h après : embryons au stade 4 cellules.
		3	= Transfert de 1 ou 2 embryons dans la cavité utérine : au stade **4 cellules (48 h), 8 cellules (72 h)** ou de **blastocyte (J5).** - **Dosage de l'hCG plasmatique** 12 jours après transfert (15 j post-ponction) à répéter jusqu'à ce que l'embryon soit implanté. → Les embryons surnuméraires sont conservés (azote liquide -196°) en cas d'échec, pour une FIV ultérieure pour un autre enfant (consultation chaque année du couple par écrit). → En cas **d'abandon du projet parental**, les embryons peuvent être détruits, accueillis par un autre couple, donnés à la recherche ou pour la préparation de thérapie cellulaire.
			Résultat : **20-25 % de grossesse** = 4 tentatives de FIV/enfant PEC à 100 %. Test de grossesse sanguin **14 j après la ponction** (répété régulièrement jusqu'à visibilité à l'écho).
	Complication		- Stimulation ovarienne : **syndrome d'hyperstimulation, torsion d'annexe** sur ovaire stimulé, allergie, thrombose (et EI modérés) : *cf encadré spécifique.* - **Ponction ovocytaire** (rare) : **infection (abcès), plaie vasculaire** ou **digestive/urinaire**, EI anesth. - Risque & de **GEU** (transfert rétrograde de l'embryon) et de **grossesse multiple.**
	Don d'ovocyte		- Recours = absence d'ovocyte : insuffisance ovarienne, Turner, dysgénésie gonadique, chimio… - Don volontaire, anonyme et gratuit : femme majeure **18-37 ans**, en bonne santé, ayant ou non des enfants, avec l'accord du compagnon ou du mari. **Indications** : infertilité sévère/stérilité, risque de transmission de maladie génétique grave ou de transmission de maladie virale grave (à l'autre membre du couple), échec d'AMP intraconjugale.
	Double don/accueil d'embryon		- Autorisé depuis la loi de bioéthique 2021. - **Indications** : double infertilité/stérilité, risque de transmission de maladie génétique grave, non-souhait de recours à l'AMP avec don de gamètes, couple de femmes/femme non-mariée avec infertilité sévère/stérilité.
FIV-ICSI	= **FIV avec injection intracytoplasmique de sperme** : micro-injection d'un spermatozoïde directement dans le cytoplasme ovocytaire puis transfert dans l'utérus.		
	Indications		- **Oligo-asthéno-tératospermie sévère** non améliorée par le test de migration. - Cryptozoospermie sévère. - **Azoospermie obstructive** : recueil de spermatozoïdes par **biopsie épididymaire** ou **testiculaire.** - Éjaculation rétrograde avec utilisation de SPZ extraits des urines. - **Échec de fécondation in vitro classique.** - **Risque de transmission d'une maladie génétique grave** (maladie monogénique autosomique, ou liées au chromosome X récessive ou dominante). → Après bilan d'infertilité masculine : **consultation andrologique, enquête génétique, caryotype sanguin** (↗ de fréquence des anomalies chromosomiques).
	Réalisation		- **Recueil ovocytaire** identique à la FIV classique (stimulation-déclenchement-ponction) avec sélection des ovocytes matures (en métaphase II) ou maturation ovocytaire *in vitro* (MIV). - **Injection directe d'1 spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire**, puis **transfert embryonnaire.** → Résultat : 25-30 % de grossesse/tentative. - Diagnostic pré-implantatoire : maladies monogéniques autosomiques ou liées à l'X, embryons prélevés au 3e ou 5e jour de développement.
	Complications		- Complications de la stimulation ovarienne, ponction ovocytaire, & GEU et grossesse multiple. - **Problème éthique** : conséquences à long terme pour l'enfant non connues, risque théorique de transmettre à l'enfant une pathologie responsable d'infertilité masculine (mucoviscidose, translocation chromosomique paternelle, microdélétion Y…)
DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE PRÉIMPLANTATOIRE			Réservé aux couples avec risque de transmission d'une maladie monogénique particulièrement grave. - FIV par ICSI. - Analyse génétique des embryons à J3 ou J5 (cytogénétique/génétique moléculaire). - Transfert ou congélation des embryons indemnes.
RISQUE DE GROSSESSE MULTIPLE			= Transfert d'embryon in utero : balance entre un taux d'implantation satisfaisant (10-15 %/embryon) et le nombre d'embryons transférés (avec un risque de grossesse multiple). - Transfert d'1 embryon si : de bonne qualité, congélation des autres embryons, infertilité masculine. - Transfert de 2 embryons si : de mauvaise qualité, pathologie de l'endomètre.

<table>
<tr><td rowspan="2">COMPLICATIONS DE LA STIMULATION OVARIENNE</td><td colspan="2">EI mineurs : prise de poids, asthénie, baisse de libido, céphalées, métrorragies, mastodynies, bouffées de chaleur, troubles digestifs, pertes de mémoire…
EI majeur :
- Allergie aux produits utilisés et risque anesthésique.
- Risque d’accident thrombotique : secondaire à un syndrome d’hyperstimulation le plus souvent.
- Torsion d’annexe : sur un ovaire stimulé avec multiples follicules de grande taille.
- Abcès ovarien ou pelvien, hémopéritoine, plaie digestive ou vasculaire (ponction ovocytaire).</td></tr>
<tr><td>Syndrome d’hyper-stimulation ovarienne</td><td>= Sécrétion de substance vasoactive par les cellules de la granulosa en réponse à l’injection d’hCG → ↗ perméabilité capillaire, 3e secteur, douleurs abdo, ↗poids.
- Syndrome d’hyperstimulation grave dans 2 % des cycles (possible hospit en réa).
- Hypovolémie, ascite/pleurésie/anasarque, insuffisance rénale aiguë, SDRA.
- Accident thrombo-embolique, leucocytose dans les formes importantes.
→ Anticoagulation préventive par HBPM, à maintenir pendant le 1er trimestre de grossesse.</td></tr>
<tr><td>AUTRES RISQUES</td><td colspan="2">Grossesse : complications de début de grossesse et suivi identique au suivi d’une grossesse spontanée (mais souvent femmes plus âgées : surrisque de pathologie gravidique/diabète).
- Risque d’accident thromboembolique veineux gravidiques +important si FIV/ICSI.
- Si grossesse multiple : surrisque de prématurité, césarienne, petit poids de naissance, mortalité périnatale.
À long terme :
- Risque de transmission d’anomalie génétique responsable de l’infertilité.
- Potentiel surrisque de certaines malformations congénitales (musculosquelettiques, cardiaques, urogénitales)/cancer de l’enfant si FIV-c/ICSI (rare, incertain).
- Pas de surrisque carcinologique démontré pour la patiente.</td></tr>
</table>

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

= En cas d’altération iatrogène de la fertilité : plusieurs techniques de préservation de la fertilité selon l’âge et le sexe du patient, le traitement envisagé (chimio, radiothérapie, chirurgie), la pathologie altérant la fertilité, le contexte médical.
- Aucune technique ne peut garantir l’obtention d’une grossesse.
- Dans le cas de la **préservation de fertilité sans indication médicale** : seuls les SPZ/ovocytes peuvent être congelés.
- **Congélation** des ovocytes/SPZ/embryons/tissus germinaux (**azote liquide -196 °C**) : **conditionnement** préalable dans des tubes (tissus germinaux)/paillettes (ovocytes/SPZ/embryons/tissus germinaux) contenant un milieu protecteur.
- Plate-forme régionale de cryobiologie.
- **Consentement** préalable (de l’autorité parentale si mineur), consentement des 2 membres du couple si conservation d’embryon (**consultation tous les ans** sur le souhait de poursuite/arrêt de conservation). **Remboursement 100 %** par l’AM.

<table>
<tr><td rowspan="4">PRÉSERVATION DE FERTILITÉ FÉMININE</td><td colspan="2">Après la puberté : possible congélation/conservation d’ovocytes matures, d’embryons ou de cortex ovarien.
Si prépubère : congélation/conservation de cortex ovarien uniquement.
Indications :
- TTT anti-cancéreux : chimiothérapie (notamment agents alkylants), radiothérapie pelvienne ou corps entier.
- TTT gonadotoxiques (chir, radiothérapie, chimio, ++par agents alkylants) de pathologies non cancéreuses : greffe de moelle osseuse pour pathologie hématologique non-maligne, lupus, sclérodermie, pathologies ovariennes (tumeur…)
- Pathologies à risque d’IOP : anomalies génétiques à risque (Sd de Turner, prémutation du gène FMR1).</td></tr>
<tr><td>FIV pour congélation des embryons</td><td>- Patiente majeure, en couple, avec un projet parental antérieur à l’annonce du cancer.
- Stimulation et ponction d’ovocytes matures pour mise en fécondation avec les spermatozoïdes du conjoint : délai de 2 semaines avant le début du traitement.
→ Problèmes éthiques et législatifs : embryons non-utilisables si séparation/décès.</td></tr>
<tr><td>Cryoconservation d’ovocytes matures</td><td>- Stimulation ovarienne puis ponction folliculaire pour cryoconservation par vitrification.
- Possible chez la femme pubère avec une bonne réserve ovarienne (< 35 ans), même célibataire au moment du traitement oncologique.
- Inconvénients : nécessite minimum 2 semaines (pas si TTT gonadotoxique urgent) ; induit une augmentation supraphysiologique de l’œstradiol (délétère si Kc/pathologie hormonodépendante).</td></tr>
<tr><td>Maturation in vitro d’ovocytes non-stimulés</td><td>- Si stimulation ovarienne non possible (cancer hormono sensible, chimiothérapie en urgence).
- Ponction en l’absence de stimulation (petits follicules antraux).
- Maturation in vitro (24-48h) puis vitrification des ovocytes matures obtenus (ou fécondation ICSI et congélation de l’embryon = utilisable seulement en couple avec le même conjoint vivant).
- Possible en urgence quelle que soit la phase du cycle.</td></tr>
</table>

	Cryoconservation de cortex ovarien	= Peut être proposée à tout âge, notamment chez la jeune enfant (patiente impubère). - **Prélèvement d'une partie ou de la totalité d'un ovaire** par cœlioscopie et **congélation de fragments de cortex ovarien** (riches en follicules primordiaux). - **Greffe du prélèvement** sur l'ovaire restant par la suite : reprise de la folliculogénèse + sécrétion hormonale endogène. - Efficace : > 130 enfants nés après autogreffe (jusqu'en 2021). → Risque potentiel de **réintroduction de cellules cancéreuses** : développement d'autres procédures (maturation folliculaire in vitro, greffe de follicules primordiaux isolés…)
	Autres	En complément des techniques ci-dessus : **- Transposition ovarienne** : en cas de radiothérapie pelvienne : **déplacement chirurgical de l'ovaire en gouttière pariéto-colique** pour l'extraire du champ d'irradiation. **- Agonistes de la GnRH** : mise au repos des ovaires (protège les follicules primordiaux de la chimiothérapie) : peut être proposé mais pas de preuve d'efficacité.
PRESERVATION DE LA FERTILITE MASCULINE		**Si pubère** : congélation/conservation de SPZ éjaculés (recueil par masturbation). **Si prépubère** : pas de SPZ dans les testicules (cellules souches germinales) : possible proposition de congélation/conservation de tissu testiculaire. Possible utilisation ultérieure (recherche en cours pour spermatogenèse in vitro, greffe de tissu testiculaire, transplantation de cellules germinales). **Indications** (chez le prépubère, souvent avant allogreffe de CSH) : - **Chimio**/médicament gonadotoxique, **radiothérapie** proche des testicules. - **Chirurgie testiculaire** ou des voies excrétrices spermatique (dont la vasectomie) ou à risque de dysfonction de l'érection/éjaculation. - **Anomalies congénitales** à risque d'altération spermatique (Klinefelter, microdélétion AZF du chromosome Y, oligozoospermie sévère).